

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 02 SEP 2004

WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0302029

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 07. 02. napján 25188/03 iktatószám alatt,

Véralvadásgátló hatóanyag amorf módosulata

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

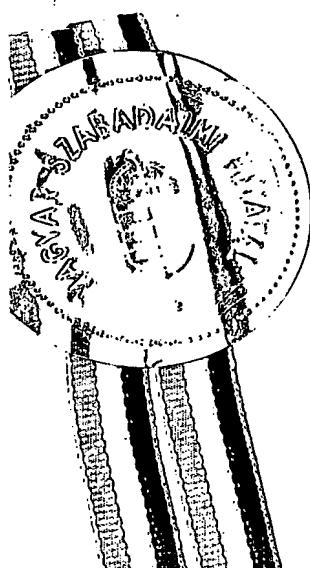
Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 21. napján

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Szabó Emilné'.

A kiadmány hiteléül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



POS 2029

2003-07-02

EGIS Gyógyszergyár Rt. Példány

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF MÓDOSULATA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók:

dr. Kótay Nagy Péter	24 %	Vác
Dr. Simig Gyula	17 %	Budapest
dr. Barkóczy József	17 %	Budapest
Dr. Gregor Tamás	12,5 %	Csömör
Farkas Béla	9,5 %	Veszprém
Vereczkeyné dr. Donáth Györgyi	7 %	Budapest
Dr. Nagy Kálmán	6 %	Budapest
Dr. Körtvélyessy Gyuláné	3 %	Budapest
Szent-Királyi Zsuzsanna	4 %	Budapest

Bejelentés napja: 2003. 07. 02.

Találományunk a **clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát]** új amorf módosulatára, ennek előállítására, valamint az új amorf módosulatot tartalmazó gyógyászati készítményekre, az új amorf vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus kezelésre történő felhasználására, valamint gyógyászati eljárásra vonatkozik.

A **S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát**, - nemzetközi szabadnevén (INN) **clopidogrel-hidrogénszulfát** ismert – ismert vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyszer.

A **clopidogrel-hidrogénszulfátot** először az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertették. E szabadalomnak a HU 197 909 sz. magyar szabadalmi leírás felel meg. Ebben a szabadalomban a 182°C-os olvadásponttal és $[\alpha]_D^{20} = -51,61$ (c=2,044g/100ml, metanol) optikai forgatással jellemzétek. A kristályformáról a szabadalomban nem tettek említést. A **clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf módosulatait** először a FR 98/07464 sz. francia szabadalomban írták le. A leírásban a polimorf 1. módosulatot mint monoklin kristályformát írták le, röntgendiffrakciós felvétellel és infravörös spektrummal jellemzétek. A polimorf 1. olvadáspontja 184°C-os és optikai forgatása $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$ (c=1,891/100ml, metanol). Ennek alapján azt állítják, hogy az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertetett termék a **clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata**. A FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerint a **clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. olvadáspontja 176°C** és ortorombos kristályszerkeztű.

A polimorf 1. kristályformájú módosulatot a fenti szabadalom szerint úgy állítják elő, hogy a **clopidogrel** bázist acetonban oldják és ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt

követően az oldószer egy részét lepárolják, a maradékot 0-5°C közé hűtik, és szűréssel izolálják a terméket.

A polimorf 2. kristályformájú módosulatát úgy nyerték, hogy a Polimorf 1. előállításánál képződött acetonos anyalúgot 40°C-os hőmérsékletnél hidegebb helyen tárolták 3-6 hónapon keresztül. A kivált kristályfrakció polimorf 2. módosulatnak bizonyult.

A polimorf 2. kristályformájú módosulat előállítását a fenti szabadalom szerint úgy is elvégezhetik, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és beoltással, vagy beoltás nélkül ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően két órán keresztül forralják a reakcióelegyet, majd az oldószer egy részének lepárlása után a maradékot -5°C-ra hűtik, és szűrik, vagy a beoltott elegyet 20°C-on kevertetik, és szűréssel izolálják a terméket.

A WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási írat szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata előállítható úgy is, hogy a clopidogrel bázist 0-5°C között háromszoros mennyiségű acetonban oldják, és koncentrált kénsavat mérnek az oldathoz, majd még egyszeres mennyiségű acetont adnak az elegyhez. 4 óra kevertetés után a polimorf 1. módosulatát izolálják, amelynek olvadáspontja 185°C.

Napjainkban komoly igénykent merül fel a nagytisztaságú gyógyszerhatóanyagok előállítására. Erre ösztönöznek a szigorodó gyógyszer törzskönyvezési követelmények. A különböző módosulatok oldódási tulajdonságai és biológiai elérhetősége jelentősen különbözhet. A WO02/59087 sz. nemzetközi közrebocsátási írat szerint az atorvastatin kalcium só esetén, az amorf módosulatok oldhatósága és biológiai elérhetősége jobb, mint a morfológiailag egységes termékeké.

Az egyes módosulatoknak technológiai szempontból is eltérő tulajdonságaik lehetnek. A morfológiailag egységes termékek szűrési és szállítási tulajdonsága állandó, a készítmény formulázásakor könnyebb betartani a megkövetelt szigorú minőségi jellemzőket. Gazdasági szempontból mind a hatóanyag mind a készítmény gyártás során előnyt jelent a technológiai folyamatok jobb kézben tarthatósága.

Felvetődött az igény, hogy előállítsunk olyan amorf clopidogrel-hidrogénszulfátot, amely megfelel a gyógyszerkészítményeknél felhasználható hatóanyaggal szemben a fentiekben ismertetett követelményeknek.

A fenti célkitűzést az amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát előállításával értük el.

Találmányunk tárgya tehát új, amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás I. képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] előállítására oly módon, hogy

- a. clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben, vagy adott esetben A- és B-típusú oldószerek keverékében oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük; vagy

b. clopidogrel-hidrogénszulfátot valamely A-típusú oldószerben oldjuk, vagy adott esetben a clopidogrel bázisból in situ képezzük, az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd az oldatot bepároljuk, majd adott esetben további mennyiségű B-típusú oldószeret adunk a maradékhoz több részletben és szárazra pároljuk.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy ha a clopidogrel-hidrogénszulfát sójának megfelelően kiválasztott oldószerben, vagy oldószerkeverékben képzett oldatát meghatározott körülmények között, megfelelően kiválasztott oldószerrel elegyítjük, majd megfelelően feldolgozzuk, akkor reprodukálható módon a clopidogrel-hidrogénszulfát amorf változatához jutunk.

Mindkét eljárás változat esetén az A típusú oldószeren kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószeret, kevésbé poláris aprotikus oldószeren előnyösen halogénezett oldószereket előnyösebben alifás halogénezett szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt értünk. Dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat, ketonként előnyösen rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont, alifás észterként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot, alifás nitrilként előnyösen rövid szénláncú alifás nitrileket, legelőnyösebben acetonitrilt, C₁₋₄ alifás alkoholokként előnyösen metanolt vagy 2-propanolt alkalmazunk, legelőnyösebben 2-propanolt alkalmazunk.

B-típusú oldószerként apoláris oldószeret, előnyösen éter típusú oldószereket, előnyösebben dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropilétert, legelőnyösebben tetrahidrofuránt vagy diizopropilétert alkalmazunk.

A találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-

c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot tartalmaz és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagot és/vagy segédanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket előnyösen orálisan vagy parenterálisan juttathatjuk a szervezetbe. Az orálisan adagolható készítmények pl. tabletták, kapszulák, drázsék, oldatok, elixírek, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek. Parenterális adagolás céljaira előnyösen intravénásan vagy intramuszkulárisan adagolható injekciós készítményeket alkalmazhatunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények szokásos gyógyászati hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat tartalmazhatnak. Hordozóanyagként pl. magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil--cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj stb. alkalmazható. Kapszulák esetében gyakran a hordozóanyag a kapszula anyagául szolgál és ilyenkor külön hordozóanyagra nincs szükség. Az orális készítmények közé tartozik a tasak és a loseng is. A tabletták, porok, kapszulák, pirulák, tasakok, és losengek orális adagolásra különösen alkalmas szilárd kikészítési formák.

A kúpok hordozóanyagként alacsony olvadáspontú viaszokat (pl. zsírsavgliceridek keverékét vagy kakaóvajat) tartalmaznak. A viaszat megolvasztjuk, majd a hatóanyagot az ömledékben homogénen elosztatjuk. A megolvasztott homogén keveréket megfelelő méretű és alakú öntőformára öntjük és lehűlés közben megszilárdulni hagyjuk.

A tablettákat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot a kívánt tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyagokkal megfelelő arányban

összekeverjük és a keverékből kívánt alakú és méretű tablettakat préselünk.

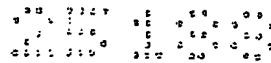
A porok készítése a finomra porított hatóanyag és finoman porított hordozóanyagok összekeverésével történik.

Folyékony készítményként oldatok, szuszpenziók és emulziók jöhetteknek tekintetbe, amelyekből a hatóanyag kívánt esetben késleltetve szabadul fel. Előnyösek a vizes vagy vizes propilénglikolos oldatok. A parenterális adagolásra szolgáló folyékony készítmények előnyösen vizes poli-etylénglikolos oldat formájában állíthatók elő.

Az orálisan adagolható vizes oldatok készítése során a hatóanyagot vízben oldjuk, majd a felhasználás követelményeinek megfelelő színezőanyagokat, aromákat, stabilizálószereket és sűrítőanyagokat adunk hozzá.

Az orálisan adagolható vizes szuszpenziókat oly módon készíthetjük el, hogy a hatóanyagot sűrűnfolyó anyag (pl. természetes vagy mesterséges mézgák, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz vagy más ismert szuszpendálószerek) jelenlétében vízben szuszpendáljuk.

A találmány szerinti szilárd gyógyászati készítmények másik csoportját közvetlenül felhasználás előtt folyékony készítménnyé alakítjuk át, és ily módon juttatjuk orális úton a szervezetbe. A folyékony készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók lehetnek, amelyek a hatóanyag mellett színezőanyagokat, aromaanyagokat, tartósítószereket, puffereket, mesterséges vagy természetes édesítőszereket, diszpergálószereket, sűrítőanyagokat stb. tartalmazhatnak.



Találmányunk tárgya továbbá amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati hatóanyagként.

Találmányunk tárgya továbbá vérlemezke-aggregálódást gátló és antitrom-botikus gyógyászati eljárás oly módon, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot adunk be.

Találmányunk előnye, hogy az új amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát a kioldódási sebesség, biológiai értékesülés, kémiai stabilitás és feldolgozhatóság (szűrhetőség, szárítás, tablettazhatoság stb.) tekintetében reprodukálható tulajdonságokkal rendelkezik. A találmány szerinti új amorf módosulat ipari méretekben is kedvezően megvalósítható, reprodukálható eljárással állítható elő.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk:

1. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 130 ml acetonban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 1000 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a

reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 38 g (90,5%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

2. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórméthanban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, szárítjuk. Így 37 g (88,1%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

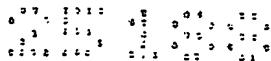
¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

3. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

32,2 g clopidogrel bázist 140 ml diklórméthanban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os



kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 39 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

4. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

860 ml diizopropiléter és 140 ml izopropanol elegyében feloldunk 32,2 g clopidogrel bázist és a szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután keverés közben 15-20 perc alatt a reakcióelegyre csepegtetjük 10,2 g 96%-os kénsav 50 ml diizopropiléterrel képzett elegyét. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, a kristályokat 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 39 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk.

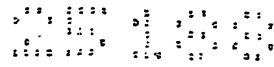
¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

5. Példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

6,46 g clopidogrel bázist feloldunk 40 ml diklórméthanban, majd 0°C-on kevertetés közben 2,04 g 96%-os kénsavat adagolunk hozzá. Ezt a diklórméthános oldatot kevertetés közben 200 ml diizopropiléterhez adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük



0°C-on, a szilárd anyagot kiszűrjük, 2x20 ml diizopropiléterrel mossuk. Így 8,1 g (95,3%) címszerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

6. Példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

25 g polimorf 1. kristályformájú clopidogrel-hidrogénszulfátot feloldunk 100 ml metanolban szobahőmérsékleten. Az elegyhez mérünk 250 ml tetrahidrofuránt és vákuumban az oldatot 40°C-on bepároljuk. Ezután a maradékról még 2x 150ml terahidrofuránt párolunk le, majd a hőmérsékletet 64°C-ra emeljük és 3 órán keresztü vákuumban tartjuk.

Így 24,5 g (98%) címszerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J1=1.8 Hz, J1=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Szabadalmi igénypontok:

1. Amorf (I) képletű **S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát.**
2. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát **[S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát]** előállítására azzal jellemezve, hogy
 - a.) clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben, vagy adott esetben A- és B-típusú oldószerek keverékében oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük; vagy
 - b.) clopidogrel-hidrogénszulfátot valamely A-típusú oldószerben oldjuk, vagy adott esetben clopidogrel bázisból *in situ* képezzük, az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd az oldatot bepároljuk, majd adott esetben további mennyiségű B-típusú oldószert adunk a maradékhöz több részletben és az elegyet szárazra pároljuk.
3. Az 1. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert alkalmazunk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy poláris aprotikus oldószerként előnyösen halogénezett oldószert, dipoláris

aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat, észtereket, savnitriteket, protikus oldószerként előnyösen C₁₄ alifás alkoholokat alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemzőve, hogy halogénezett oldószerként előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt, ketonként rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont, észterként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot, alifás nitrilként előnyösen rövid szénláncú alifás nitrileket, legelőnyösebben acetonitrilt, C₁₄ alifás alkoholokként előnyösen metanolt vagy 2-propanolt alkalmazunk, legelőnyösebben izopropanolt alkalmazunk.
6. A 5. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemzőve, hogy B-típusú oldószerként apoláris oldószert alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemzőve, hogy aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alkalmazunk.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás azzal jellemzőve, hogy éter típusú oldószerként előnyösen dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben tetrahidrofuránt vagy diizopropilétert alkalmazunk.
9. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észterhidrogénszulfátot tartalmaz és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagot és/vagy segédanyagot tartalmaz.
10. Eljárás a 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény előállítására azzal jellemzőve, hogy amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-

tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot és gyógyászatilag alkalmas szilárd vagy folyékony hígítóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverjünk és galenusi formára hozunk.

11. Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása gyógyászati hatóanyagként.
12. Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát felhasználása vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati hatóanyagként.
13. Vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyászati eljárás azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek gyógyászatilag hatékony mennyiségben Amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfátot adunk be.

EGIS GYÓGYSZERCYÁR Kft.

(39)

Dr. Orbán István
vezérigazgató

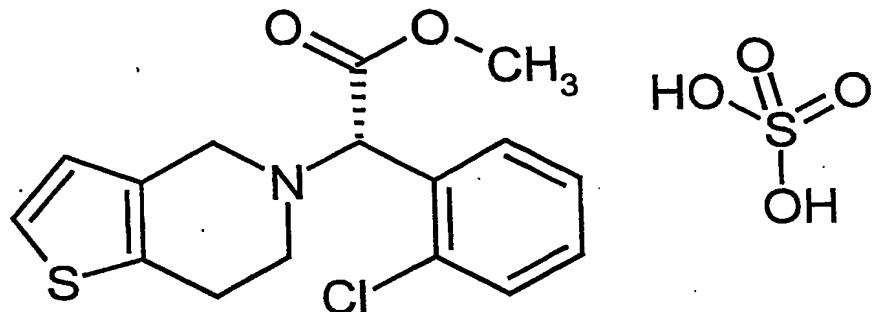
Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

803. 2020.

EGIS Gyógyszergyár Rt.

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

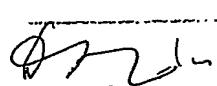
1/1



I.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató



VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF MÓDOSULATA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2003.07.02.

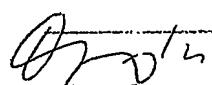
K I V O N A T

A találmány új amorf S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát amorf, módosulatára, valamint annak előállítására vonatkozik. A találmány szerinti új amorf vérlemezke-aggregálódást gátló és antitrombikus hatással rendelkezik.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)




Dr. Orbán István
vezérigazgató


Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató